

# The CODEX-P Trial

## [COPD EXacerbation and Pulmonary hypertension Trial]

København 16-08-2019, v. 2.0

### PROTOKOL

Organisation: COP:TRIN – Chronic Obstructive Pulmonary Disease Trial Network:

[www.coptrin.dk](http://www.coptrin.dk)

Forskningsspørgsmål:

→ Hos patienter med forværring i Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL), kan identifikation af en subgruppe patienter med forhøjet tryk i lungekredsløbet (KOL-PH) og målrettet farmakologisk behandling af denne tilstand forkorte indlæggelsestiden og forbedre overlevelsen ←

Dette studie er en del af COPTRIN's ([www.coptrin.dk](http://www.coptrin.dk)) klynge af studier for personlig medicin indenfor Kronisk Obstruktiv Lungesygdom, en strategi som indtil nu også tæller:

- "TARGET-ABC" (reduktion af antibiotika-bivirkninger ved kroniske lungeinfektioner), godkendt, finansieret af DFF, start 2017
- "CORTICO-COP" (biomarkør-vejledt reduktion af systemisk binyrebarkhormon behandling), godkendt, finansieret af DFF og Regionernes Medicinpulje, startet august 2016
- "HELICOPPTER" (anti-IL5- $\alpha$  til reduktion af KOL exacerbationsincidensrate hos KOL patienter med eosinofil inflammation), ansøgninger indsendt
- "KAL-KOL" (afdækning af kardiovaskulære bivirkninger ved kalktilskud hos KOL patienter), opstartsfasen + RCT til kalktilskuds-reduktion
- "Tobacco Eradication in COPD" trial", opstartsfasen

Tidsplan:

september 2019 – august 2022 (inkl. påbegyndelse, forsøgsperiode og afslutning/publikation)

Koordinerende investigator:

Reservelæge, ph.d.-studerende, Forskningsenheden, Lungemedicinsk afdeling, Gentofte hospital, Kildegårdsvej 28, 2900 Hellerup, tlf.: 38 67 35 13

# The CODEX-P Trial

## [COPD EXacerbation and Pulmonary hypertension Trial]

### Vejledere:

**Jens-Ulrik Jensen**, lektor, overlæge, forskningslektor, Ph.d.

Lungemedicinsk afsnit, Afd. C, Herlev & Gentofte Hospital, Hellerup

&

ICU Division, CHIP (Centre of Excellence for Health, Immunity and Infections), Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København, tlf: 35 45 57 57

**Jørn Carlsen**, overlæge, lektor, dr. med.

Hjertemedicinsk klinik, afs. 2142, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København

### Samarbejdspartnere:

**Tor Bjerring-Sørensen**, post doc, Ph.d.

**Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital**

**Kasper Hasseriis Andersen**, reservelæge, PhD-studerende **Kardiologisk Klinik, Rigshospitalet**

Hjertemedicinsk klinik, afs. 2142, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København

**Center for Genomisk Medicin, Rigshospitalet**, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø

Rasmus Lykke Marvig, M. Sc., ph.d

**Klinisk biokemisk afdeling, Gentofte hospital**, Kildegårdsvej 28, 2900 Herlev

Malene Rohr Andersen, ph.d

### Forsøgscentre:

**1. Lungemedicinsk afsnit, Gentofte hospital**, Kildegårdsvej 28, 2900 Hellerup

Primær investigator: koordinerende investigator, læge, xx, yy, ph. d. studerende

COPTRIN netværket gør det muligt at udvide til følgende centre:

- **Lungemedicinsk afdeling, Bispebjerg hospital**, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København

Primær investigator: ledende overlæge, ph.d, Helle Frost Andreassen

# The CODEX-P Trial

## (COPD EXacerbation and Pulmonary hypertension Trial)

- **Lunge-og infektionsmedicinsk afdeling, Nordsjællands Hospital**, Dyrehavevej 29, 3400 Hillerød  
Primær investigator: ledende overlæge, ph.d, Thyge Lynghøj Nielsen
- **Lungemedicinsk afdeling, Hvidovre hospital**, Kettegård Allé 30, 2650 Hvidovre  
Primær investigator: overlæge, ph.d, Ejvind Frausing Hansen
- **Lungemedicinsk afdeling, Århus sygehus**, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C  
Primær investigator: overlæge, ph.d, Anders Løkke
- **Lungemedicinsk afdeling, Ålborg sygehus**, Hobrovej 18 -22, 9000 Aalborg  
Primær investigator: overlæge, lektor, ph.d, Ulla M. Weinreich
- **Lungemedicinsk afdeling, Odense hospital**, Søndre Blvd. 29, 5000 Odense C  
Primær investigator: overlæge, ph.d, Ingrid Titlestad

### GCP-monitorering:

GCP-enheden, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV,

Kontaktperson: aa bb, tlf: 38 63 56 24

### COP:TRIN, styrekomité (styrekomitémedlem er nævnt først, herefter investigatorer):

1. Lungemedicinsk afsnit, Medicinsk afdeling, Gentofte Hospital, Kildegårdsvej 28, 2900 Hellerup:

-Overlæge, Jens-Ulrik Jensen, ph.d (fra 1. september 2017)

-Afsnits- og specialeansvarlig overlæge, Niels Seersholm, MD, DMSc

2. Lungemedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital, Kettegård Alle 30, 2650 Hvidovre:

-Professor, overlæge, dr. med, Charlotte Ulrik

-Overlæge, Mia Moberg, ph.d. (SK-medlem)

-Overlæge, Julie Janner, ph.d. (SK-medlem)

-1. res. Læge, Rasmus Rude Laub

3. Lungemedicinsk afdeling, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV:

-Ledende overlæge, Helle Frost Andreassen, ph.d.

-Overlæge, Therése Laperre, ph.d.

# The CODEX-P Trial

## [COPD EXacerbation and Pulmonary hypertension Trial]

-Overlæge, Lars Pedersen ph.d.

4. Lungemedicinsk afdeling, Odense Hospital, 5000 Odense C, Danmark:

-Overlæge, Ingrid Titlestad, ph.d.

5. Lungemedicinsk afdeling, Aalborg Sygehus, Hobrovej 18 -22, 9000 Aalborg:

-Overlæge, Ulla M. Weinreich, ph.d.

6. Lungemedicinsk afdeling, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C :

- Overlæge, Anders Løkke, ph.d.

7. Lunge-og infektionsmedicinsk afdeling, Nordsjællands Hospital, Dyrehavevej 29, 3400 Hillerød:

Ledende overlæge, Thyge Lynghøj Nielsen, ph.d.

8. Manchesters Universitet, Oxford Rd, Manchester, Storbritannien:

Professor, Jørgen Vestbo, MD, DMSc.

9. Center for Genomisk Medicin, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø:

Evolutionsforsker, Rasmus Lykke Marvig, MSc., ph. d.

10. Hjertemedicinsk Klinik B, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø:

Overlæge, Lektor, Jørn Carlsen, MD, DMSc.

11. Nordic Bioscience A/S, Herlev Hovedgade 207, 2730 Herlev:

Adm. direktør, Morten Karsdal, ph.d.

### **Baggrundsinformation om forsøgslægemidlet:**

Tablet Sildenafil

Stoffet er et godkendt og markedsført lægemiddel i Danmark til brug ved pulmonal arteriel hypertension.

Se venligst vedlagte produktresuméer for yderligere information.

# The CODEX-P Trial

## [COPD EXacerbation and Pulmonary hypertension Trial]

### 1. Hypotese og formål:

#### 1.1 Hypotese:

Hos en subgruppe af patienter med forværring i Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (Akut Exacerbation af KOL, AEKOL), forhøjes blodtrykket i lungekredsløbet, dette medfører shunting af u-iltet blod til venstre hjertehalvdel og forværrer bestående hypoxæmi og hypercapni, hvilket igen er stimulus til kontraktion i lungekredsløbet. Samlet set fører disse ændringer til organdysfunktion, forlænget sygdomsperiode og øget risiko for død.

Ved at nedsætte modstanden i lungekredsløbet medikamentelt kan ovenstående forandringer helt eller delvist reverteres og organfunktion og respirationsfysiologi kan bedres. Hermed kan tid til udskrivelse i live afkortes.

#### 1.2 Formål:

Dødeligheden i forbindelse med indlæggelse for AEKOL og indenfor den første måned er ca. 20-25 %. Ved kronisk pulmonal hypertension er den generelle prognose forværret hos KOL patienter. Det er imidlertid uafklaret: 1) hvad prævalensen af "akut reversibel pulmonal hypertension ved AEKOL" (AEKOL-rPH) i forbindelse med indlæggelse for AEKOL er, 2) hos de patienter der har AEKOL-rPH om prognosen påvirkes negativt af dette, 3) hos de patienter der har AEKOL-rPH, om prognosen kan forbedres ved medikamentel behandling af denne form for pulmonal hypertension.

De enkelte delmål er:

#### Kohortestudie med 300 konsekutive patienter indlagt med AEKOL

##### A) At afklare prævalensen af AEKOL-rPH

For at kunne differentiere dette fra kronisk sekundær pulmonal hypertension ifm. KOL, laves der ekkokardiografi som angivet:

- a. På dag 1 = Baseline (<24 timer efter indlæggelse og aktionsdiagnose AEKOL).
- b. På dag 11 = Baseline + 10 dage
- c. På dag 29 = Baseline + 28 dage

Til disse tider bestemmes:

- prævalensen af Tricuspidal Returgradient (TR)  $\geq 40$  mmHg hos patienter indlagt med aktionsdiagnose AEKOL.
- median TR gradient

Hovedanalysen vedr. dette delmål er:

Prævalens af "akut reversibel pulmonal hypertension ved AEKOL", som defineres som:

# The CODEX-P Trial

## [COPD EXacerbation and Pulmonary hypertension Trial]

(prævalensen af TR  $\geq$ 40 mmHg dag 1) – (prævalensen af TR  $\geq$ 40 mmHg dag 11) hos patienter med aktionsdiagnose AEKOL)

- B) "All-cause-mortality" på dag 90 bestemmes for patient med og uden "akut reversibel pulmonal hypertension ved AEKOL"

### Randomiseret kontrolleret interventionsstudie

Hos patienter med "akut reversibel pulmonal hypertension ved AEKOL/ AEKOL-rPH":

- A) "Antal dage i live og udskrevet fra hospital inden for 14 dage" bestemmes for patienter der fik aktiv behandling for at nedsætte modstand og blodtryk i lungekredsløbet med lægemidlet "sildenafil og hos kontrolpatienter der ikke fik behandling (open label),

For analyser af sekundære endpoints, se nedenfor.

## **2. Baggrund og videnskabeligt perspektiv:**

### 2.1 KOL:

KOL er en førende årsag til alvorlige sundhedsproblemer såvel internationalt som nationalt. I

Danmark er ca. 14 % af befolkningen over 35 år ramt af sygdommen (1). Forløbet af KOL er kompliceret af gentagne akutte forværringer (AEKOL) karakteriseret af øget åndenød, hoste og slimproduktion. AEKOL er ofte indlæggelseskrævende og fører til et accelereret tab af lungefunktionen, øget sygelighed samt dødelighed og har store samfundsøkonomiske konsekvenser(2). I de første 12 måneder efter en AEKOL, er risikoen for død 15-28% (3, 4).

### 2.2 Pulmonal hypertension og KOL:

Symptomer på pulmonal hypertension ved KOL (KOL-PH) overlapper delvist med dem, der er forbundet med KOL uden ledsagende pulmonal hypertension. Den kliniske mistanke om AEKOL-PH er udfordrende og på denne baggrund er AEKOL-PH sandsynligvis underdiagnostiseret. Ekkokardiografi er alment tilgængelig som ikke-invasiv screeningsmetode for KOL-PH (5).

På trods af betydelige fremskridt inden for forebyggelse og behandling AEKOL er AEKOL-PH's prognostiske betydning og behandlingsmuligheder uafklarede. For generel KOL-PH har specifik behandling med pulmonale vasodilatorer ikke været overbevisende (6), og derfor anbefales ikke rutinemæssig behandling af KOL-PH (7).

Ekkokardiografisk sandsynlighed for PH vurderes udfra trikuspidal gradient og andre ekkokardiografiske tegn forenelig med PH (7):

# The CODEX-P Trial

## [CO<sub>p</sub>D EXacerbation and Pulmonary hypertension Trial]

Peak tricuspid regurgitation velocity (m/s)	Presence of other echo 'PH signs' <sup>a</sup>	Echocardiographic probability of pulmonary hypertension
≤2.8 or not measurable	No	Low
≤2.8 or not measurable	Yes	Intermediate
2.9–3.4	No	
2.9–3.4	Yes	High
>3.4	Not required	

A

A: The ventricles <sup>a</sup>	B: Pulmonary artery <sup>a</sup>	C: Inferior vena cava and right atrium <sup>a</sup>
Right ventricle/left ventricle basal diameter ratio >1.0	Right ventricular outflow Doppler acceleration time <105 msec and/or midsystolic notching	Inferior vena cava diameter >21 mm with decreased inspiratory collapse (<50 % with a sniff or <20 % with quiet inspiration)
Flattening of the interventricular septum (left ventricular eccentricity index >1.1 in systole and/or diastole)	Early diastolic pulmonary regurgitation velocity >2.2 m/sec	Right atrial area (end-systole) >18 cm <sup>2</sup>
	PA diameter >25 mm.	

B

Figur 1. Ekkokardiografisk sandsynlighed for PH vurderet ud fra trikuspidalgradient og andre tegn på PH som anført i figure 1B.

### 2.3 Videnskabeligt perspektiv- begrundelse for dette studie

Kohortestudiet vil øge forståelsen for i hvor høj grad der sker ændringer i trykforholdene i lungekredsløbet ved AEKOL. Herudover vil det bringe indsigt i hvor hyppigt forekommende "AEKOL-rPH" er. Studiet vil også kunne indikere om ændringer i trykforhold i lungekredsløbet er associeret med overdødelighed og dermed være med til at danne baggrund for det randomiserede studie.

Det randomiserede kontrollerede studie vil afklare om medikamentel behandling målrettet mod sænkning af modstand og blodtryk i lungekredsløbet kan øge tid "i live og udskrevet" hos patienter med AEKOL og

# The CODEX-P Trial

## [COPD EXacerbation and Pulmonary hypertension Trial]

som har udviklet "AEKOL-rPH". Studiet vil samtidig afklare om denne behandling kan forbedre respirationsfysiologien på afgørende punkter (PaO<sub>2</sub> og PaCO<sub>2</sub>).

Dette studie er en del af en større strategisk satsning (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Trial Network – COP:TRIN) for at øge forståelsen for patofysiologiske mekanismer samt genetiske faktorer, og dermed forbedre behandlings-resultaterne for KOL-patienter.

### 3. Metode:

#### 3.1 Design:

Studie A: Kohortestudie. Der laves Cox proportional hazards multivariable analyse.

Studie B) Randomiseret 'open label' interventionsstudie:

Undersøge om sildenafil, en fosfodiesterase 5 hæmmer, kan forbedre prognosen hos patienter med AEKOL og "AEKOL-rPH". Ved randomisering 1:1 fordeles patienterne i to grupper; én skal modtage udover standardbehandlingen også have Sildenafil og den anden skal have standardbehandling.

#### 3.2. Hvervning og inklusion:

##### 3.2.1 Kohortestudie (studie A)

Patienter hverves ved at investigatore, som er ansat på de deltagende lungemedicinske afdelinger, informerer og forespørger. Dette sker altså i forbindelse med at patienten bliver indlagt og givet aktionsdiagnosen AEKOL. Herefter får patienterne mundtlig og skriftlig information om forsøget. Samtalen kommer til at foregå i et uforstyrret lokale på afdelingen, og patienterne er på forhånd blevet informeret om deres ret til at medbringe en bisidder. Til samtalen vil patienten også blive vurderet i forhold til in- og eksklusionskriterierne. Efter samtalen har patienten 14 dages betænkningstid. Hvis patienten ønsker at deltage, underskrives samtykkeerklæringen, og patienten kan herefter indgå i studiet.

#### Inklusionskriterier:

- KOL (verificeret af lungespecialist på baggrund af klinisk vurdering og spirometri)
- Akut indlagt – aktionsdiagnose "AEKOL"
- TR gradient på  $\geq 40$  mmHG vurderet ved ekkokardiografi af speciallæge i kardiologi eller hoveduddannelseslæge med særlig interesse i ekkokardiografi
- Informeret samtykke



# The CODEX-P Trial

## [COPD EXacerbation and Pulmonary hypertension Trial]

### Eksklusionskriterier:

- Kendt pulmonal hypertension
- Kendt hjertesygdom der afficerer hjertets pumpefunktion (venstre eller højre)
- Mand < 40 år
- Kvinder < 55 år
- Ikke-menopausale kvinder > 55 år \*
- Svær psykisk sygdom som betydeligt vanskeliggør Kooperation
- Svære sproglige problemer som betydeligt vanskeliggør Kooperation
- Kendt lægemiddelallergi overfor 1) sildenafil
- Får sildenafil på anden indikation med forbrug  $\geq 50$  mg / uge

\* definition: haft menstruation indenfor de sidste 12 måneder.

### 3.2.2 Randomiseret interventionsstudie (Studie B):

Patienter hverves ved at investigatorer, som er ansat på de deltagende lungemedicinske afdelinger, informerer og forespørger. Patienten er kandidat til inklusion, såfremt han/hun er indlagt på en af de deltagende afdelinger under aktionsdiagnosen AEKOL, der konstateres "akut pulmonal hypertension ved AEKOL". Den forsøgsansvarlige læge giver herefter patienten mundtligt og skriftlig information om forsøget. Patienten skal være informeret om sin ret til at tage en bisidder med til samtalen, som kommer til at foregå i et uforstyrret lokale på afdelingen. Til samtalen vil det blive vurderet om patienten lever op til in- og eksklusionskriterierne. Efter samtalen har patienten 14 dage til at overveje, og hvis den pågældende vil deltage i studiet, skal samtykkeerklæringen underskrives. Herefter kan patienten indgå i studiet.

### Inklusionskriterier:

- KOL (verificeret af lungespecialist på baggrund af klinisk vurdering og spirometri)
- Akut indlagt – aktionsdiagnose "AEKOL"
- TR gradient på  $\geq 40$  mmHG vurderet ved ekkokardiografi af speciallæge i kardiologi eller hoveduddannelseslæge med særlig interesse i ekkokardiografi
- Informeret samtykke

### Eksklusionskriterier:

# The CODEX-P Trial

## [COPD EXacerbation and Pulmonary hypertension Trial]

- Kendt pulmonal hypertension
- Kendt hjertesygdom der afficerer hjertets pumpefunktion (venstre eller højre)
- Mand < 40 år
- Kvinder < 55 år
- Ikke-menopausale kvinder > 55 år \*
- Svær psykisk sygdom som betydeligt vanskeliggør Kooperation
- Svære sproglige problemer som betydeligt vanskeliggør Kooperation
- Kendt lægemiddelallergi overfor 1) sildenafil
- Får sildenafil på anden indikation med forbrug  $\geq 50$  mg / uge

\* definition: haft menstruation indenfor de sidste 12 måneder.

### 3.3 Allokering i det randomiserede interventionsstudie (studie B):

Sponsor (hovedvejleder) genererer en randomiseringssekvens. Randomisering vil være i blokke af ukendt størrelse og den endelige allokering vil foregå via en krypteret hjemmeside, hvor også in- og eksklusionskriterier kræves udfyldt rigtigt for at randomisere en patient.

Lægemiddel udleveres i individuelle, uåbnede og hele pakninger med etikettering der følger gængse regler.

### 3.4 Dataopsamling, undersøgelser og opfølgning:

Den primære daglige projektledelse varetages af den projektansvarlige (ph.d.-studerende).

Derudover oplæres en projektgruppe (investigatorer), bestående af sundhedspersonale fra de involverede afdelinger til at bistå den projektansvarlige med rekruttering, prøvetagning og opfølgning af patienter.

Data opsamles på Case Report Forms (CRF), specifik for hver patient, hvor demografiske data registreres. Case Report Form opbevares i arkiv på de involverede afdelinger i 15 år. Der oprettes en separat database i REDCap ([www.projectredcap.org](http://www.projectredcap.org)) til datahåndtering. I hver CFR kommer der til at indgå data fra patientjournaler herunder demografiske data, sundhedsstatus, aktuelle og tidligere sygdomme, resultater fra kliniske og parakliniske undersøgelser, tidligere og fremtidige kontakter til sundhedsvæsenet inklusive hospitalsindlæggelser og ordineret medicin. Alle personfølsomme oplysninger vil blive behandlet fortroligt og i overensstemmelse med Persondataforordningen og Databeskyttelsesloven. Formålet med dataindsamlingen er at optimere analyserne. Personlige data vedrørende patienter som skal indgå i forsøget, vil derfor blive videregivet fra patienternes ansvarlige læge til den forsøgsansvarlige, når

# The CODEX-P Trial

## [COPD EXacerbation and Pulmonary hypertension Trial]

patienten har givet samtykke til dette. I forbindelse med egenkontrol, kvalitetskontrol eller monitorering har sponsor, sponsors repræsentanter eller eventuelle kontrol myndigheder også adgang til oplysningerne.

### 3.4.1 Kohortestudie (studie A)

Der vil blive udført ekkokardiografi på patienterne ved baseline (<24 timer efter indlæggelse og aktionsdiagnosen AEKOL) og derudover på dag 11 (10 dage efter baseline) og 29 (28 dage efter baseline). Der udtages ingen biologisk materiale fra patienterne. Patienternes forløb følges til og med dag 90 efter baseline.

### 3.4.2 Randomiseret interventionsstudie (studie B)

Blodprøver tages ved indgang af studiet og inden administration af evt. sildenafil og monitoreres hver 3. dag via bioanalytiker eller projektsygeplejerske/ph.d.-studerende. Sputumprøver til fysiologiske undersøgelser, som skal undersøges for inflammation og iltindhold tages ligeledes ved inklusion. Sildenafilbehandling opstartes i henhold til gældende retningslinjer for behandling af pulmonal hypertension (<http://nbv.cardio.dk/pah>).

Der foretages ambulant opfølgning på dag 14, 29, 60, 90 og 365 dage:

- Ekkokardiografi
- Lungefunktionsundersøgelse (LFU)
- COPD Assessment Test (CAT)
- Body mass index (BMI)
- Endelig opfølgning af både primære og sekundære end-points efter 12 måneder

### 3.5 Statistiske analyser:

Primær end-point:

- Tid "i live og udskrevet fra hospital indenfor 365 dage fra baseline"

Sekundære end-points:

- Tid til prednisolon-og/eller antibiotikakrævende KOL-eksacerbation eller død i primær eller sekundær sektor indenfor 365 dage.
- Død på dag 90
- Død indenfor 12 måneder
- I live og uden KOL-eksacerbation på dag 365

# The CODEX-P Trial

## [COPD EXacerbation and Pulmonary hypertension Trial]

- Klinisk helbredelse (clinical cure) dag 14 \*\*
- Antal genindlæggelser med KOL-eksacerbation indenfor 12 måneder
- Antal dage med non-invasiv-ventilation (NIV) eller respiratorbehandling under indlæggelse
- Delta PaO<sub>2</sub> dag 1 (baseline) til dag 4 (72 timer)
- Delta PaCO<sub>2</sub> dag 1 (baseline) til dag 4 (72 timer)
- pH dag 4 (72 timer)
- Ændring i FEV1 fra baseline til 3 måneder
- Ændring i COPD Assessment Test (CAT) fra baseline til dag 29
- Ændring i body mass index (BMI) fra baseline til 90 dage
- Delta TR gradient dag 1 (baseline) til dag 4 (72 timer)

\* Clinical cure = ophør eller forbedring af kliniske tegn og symptomer

Clinical failure = persisterende eller forværrede kliniske tegn og symptomer.

Data behandles og analyseres i SAS v.9.4 og grafer dannes i Microsoft Excel og SigmaPlot

### 3.6 Sample size:

#### Kohortestudie:

Forudsætning: Cox regression. Type 1 fejlgrænse = 5%. Power = 80%.

VariansinflationsFaktor (Xi...Xn): 0.3

Px=0 (Absolut risiko blandt personer uden TR gradient  $\geq 40$  mmHg)

Sample size: 300

Dette giver en detektionsgrænse for HR på 1.7. Dette skønnes at være klinisk relevant. Ved detektion af HR  $< 1.7$  er det meget tvivlsomt om det drejer sig om en reel forskel og – derudover - meget tvivlsomt om en intervention målrettet imod pulmonal hypertension vil kunne ændre prognosen i et senere RCT.

#### Randomiseret kontrolleret studie

Forudsætning: Type 1 fejlgrænse = 5%. Power = 80%.

Analyse: T-test.

Sample size er beregnet på baggrund af følgende estimat og vejledende tal:

1) "Pulmonal hypertension" defineres til studieformål som TR gradient  $\geq 40$  mmHg

2) Patienter med "akut reversibel pulmonal hypertension ved AEKOL" / AEKOL-rPH uden sildenafil

(kontrolgruppe) er 8 dage "udskrevet og i live indenfor 14 dage" i gennemsnit (forventet indlæggelse 6

dage). Ved sildenafilbehandling kan antal dage "udskrevet og i live indenfor 14 dage" øges til 10 (forventet indlæggelse 4 dage).

# The CODEX-P Trial

## [COPD EXacerbation and Pulmonary hypertension Trial]

Indlæggelsestid forventet reduceret med 2 dage.

Beregnet sample size: 116 (58+58) patienter

#### 4. Opbevaring af biologisk materiale:

Følgende prøver vil blive opbevaret i en biobank:

- 1) Fuldblod fra inklusionstidspunktet (20 mL)
- 2) EDTA plasma og citrat plasma fra inklusionstidspunktet samt efter 14 dage (100 mL)
- 3) Eventuelt overskydende materiale fra øvrige blod- eller sputumprøver

Dette vil blive opbevaret i en fryser ved -80 °C og blive analyseret i forsøgets analysefase. Biobanken ophører med at eksistere ved forsøgets afslutning. **Prøverne forventes færdiganalyseret senest i september 2024** og herefter vil eventuelle rester blive overført til biobanken til fremtidig forskning.

#### 4.1 Biobank til fremtidig forskning

Med udgangspunkt i materialet fra forsøget vil der blive oprettet en biobank til fremtidig forskning. Formålet er at styrke fremtidig KOL-forskning. Materialet vil blive gemt pseudoanonymiseret i op til 15 år (til september 2034) efter gældende lovgivning. Materialet i biobanken vil kun være tilgængeligt for andre studier hvis de har opnået særskilt godkendelse fra Videnskabs Etisk Komite. Derudover skal deltagende patienter under skrive et separat informeret samtykke, og derved give lov til at deres materiale bliver opbevaret.

#### 5. Bivirkninger, risici og ulemper:

Den behandlende læge har på et hvert tidspunkt mulighed for at afbryde sildenafilbehandling, hvis den efter klinisk og/eller paraklinisk vurdering, skønnes kontraindiceret.

##### Blodprøver:

Alvorlige bivirkninger til almindelig blodprøvetagning (venepunktur) er sjældne. Hyppigt (5-15%) ses forbigående misfarvning af hud omkring indstikssted pga. mindre blødning i hud, underhud og spatier (naturlige hulrum).

##### Bivirkninger:

Ved behandling med sildenafil

(Fra [www.medicin.dk](http://www.medicin.dk))

Meget almindelige (> 10%)	Hovedpine.
---------------------------	------------

# The CODEX-P Trial

## [COPD EXacerbation and Pulmonary hypertension Trial]

Almindelige (1-10%)	<p>Dyspepsi, Kvalme.</p> <p>Ansigtsrødme, Nasal tilstopning.</p> <p>Hedeture.</p> <p>Svimmelhed.</p> <p>Synsforstyrrelser (bl.a. farveforvrængning, sløret syn, blåsyn).</p>
Ikke almindelige (0,1-1%)	<p>Abdominalsmerter.</p> <p>Hypertension, Hypotension.</p> <p>Hypæstesi.</p> <p>Hypersensitivitet.</p> <p>Hæmaturi.</p> <p>Conjunctivitis, Lysfænomener, Okulær hyperæmi, Tinnitus, Øjensmerter.</p>
Sjældne (0,01-0,1%)	<p>Angina pectoris, Atrieflimren, Cerebral hæmoragi, Cerebrovaskulære tilfælde, Myokardieinfarkt, Pludselig hjertedød, Transitorisk cerebral iskæmi, Ventrikulære arytmier.</p> <p>Kramper, Synkope.</p> <p>Stevens-Johnsons syndrom, Toksisk epidermal nekrolyse.</p> <p>Allergilignende reaktioner.</p> <p>Blødning fra penis, Hæmatospermi, Priapisme*.</p> <p>Dobbeltsyn, Glaukom, Høretab, Myopi, Non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati – NAION, Periorbitalt ødem, Retinal blodprop, Retinal blødning, Retinopati.</p>

En bivirkning (adverse reaction:AR) defineres som enhver skadelig og uønsket reaktion på et forsøgslægemiddel uanset dosis. En hændelse (adverse event:AE) defineres som enhver uønsket hændelse hos en patient eller en forsøgsperson i et klinisk forsøg efter behandling med et lægemiddel, uden at der nødvendigvis er sammenhang mellem denne behandling og den uønskede hændelse.

En alvorlig hændelse eller alvorlig bivirkning (severe adverse reaction/event: SAR/SAE) defineres som en hændelse eller bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse.

# The CODEX-P Trial

## (COPD Exacerbation and Pulmonary hypertension Trial)

Investigator skal umiddelbart (=indenfor 24 timer) indberette alvorlige hændelser og alvorlige bivirkninger til sponsor. Øvrige hændelser kræver ikke øjeblikkelig indberetning, men skal indberettes til sponsor senest 7 dage efter at forsøgspersonen har afsluttet sin forsøgsbehandling.

Da forsøgsmedikamentene er velkendte og anvendes til godkendt indikation, og da vi kun er interesserede i lægemidlernes kliniske langtidseffekter, vil vi kun registrere bivirkninger, der ikke er nævnt i forsøgsmedikaments respektive produktresumé.

Registrering og rapportering af samtlige hændelser og samtlige bivirkninger slutter når forsøgsmedicinen er stoppet. Forsøgspersonerne følges kontinuerligt i ca. 12 måneder efter afsluttet forsøgsmedicinering.

Alle hændelser og registrerede bivirkninger rapporteres ved-forsøgsmedicinens afslutning i en endelig rapport til SST. Alle alvorlige formodede hændelser/bivirkninger skal registreres årligt, og en rapport om forsøgspersonernes sikkerhed skal udarbejdes. De alvorlige bivirkninger skal ligeledes fremgå af den endelige rapport til SST.

Ansøgningens vedlagte produktresuméer bruges til vurdering af om en alvorlig relateret bivirkning er uventet og dermed muligvis en SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions).

Sponsor vil omgående underrette Sundhedsstyrelsen i tilfælde af uventede og alvorlige formodede bivirkninger. I tilfælde af dødelig eller livstruende bivirkning skal denne registreres og indberettes til SST senest 7 dage efter, at sponsor har faet kendskab til en sådan formodet bivirkning. Senest 8 dage efter indberetningen skal sponsor meddele SST alle relevante oplysninger om sponsors og investigators opfølgning på indberetningen. Alle andre uventede og alvorlige formodede bivirkninger indberettes til SST senest 15 dage efter, at sponsor har faet kendskab til disse.

Investigator skal umiddelbart indberette alvorlige hændelser og bivirkninger til sponsor.

Indberetningen skal følges op af en detaljeret skriftlig rapport, og i såvel den øjeblikkelige indberetning som i den efterfølgende rapport, skal investigator identificere forsøgspersonerne med et personligt kodenummer. Ved indberetning af dødsfald, skal investigator fremsende alle yderligere oplysninger, som sponsor måtte bede om.

### **6. Økonomi:**

Forskningsprojektet er (investigator) initieret af COP:TRIN, der i samarbejde med styrekomiteens medlemmer og projektpartnere vil søge økonomisk støtte hos relevante fonde. Der søges støttebeløb til de forsøgsansvarlige personer (forskere og vejledere), aflønning af hjælpepersonale, betaling af laboratorieundersøgelser og udstyr, samt til specifik antibiotisk behandling. Derudover foreligger evt.

# The CODEX-P Trial

## [COPD EXacerbation and Pulmonary hypertension Trial]

mulighed for medfinansering fra involverede hospitalsafdelinger samt genetisk afdeling mht. udgifter for antibiotikabehandling hhv. udstyr og udførelse af laboratoriearbejde. De forsøgsansvarlige er ikke økonomisk knyttet til private virksomheder, fonde m.v., med interesser i det pågældende forskningsprojekt.

Når forsøget opnår økonomisk støtte, vil Videnskabsetisk Komite og deltagende patienter blive informeret om dette.

### 6.1 Budgetnøgletal

Projektkoordinator:	Ph.d.-studie løn:	1.779.600 kr.
Monitorering Good Clinical Practice:	Baseret på gns. Monit. på 15% af alle data:	173.208 kr.
Sildenafil (studiemedicin):	Co-financing (hjertemedicinsk afd. B):	340.233 kr.
PhD-expense		180.000 kr.
Senior researcher (co-financing)		547.344 kr.

### 7. Vederlag/ydelser:

Patienter får ikke vederlag for deltagelse.

### 8. Tilgængelighed af oplysninger:

Det er styrekomiteens overbevisning at vidensdeling skaber flere og bedre videnskabelige resultater. Forespørgsler om vidensdeling fra andre grupper vil blive forelagt for styrekomiteen, og såfremt den hypotese der skal undersøges ikke er planlagt at skulle undersøges af vores gruppe, vil vi tillade brug af vores data. Det skal dog understreges at data bruges til et bestemt formål, ikke til fremtidige formål generelt. Dette klausuleres af styrekomiteen for at data bruges på en forsvarlig måde til at teste hypoteser med et relevant videnskabeligt indhold.

### 9. Offentliggørelse af forsøgsresultater:

Samtlige forsøgsresultater vil blive publiceret i videnskabelige sammenhænge, herunder bl.a. internationale tidsskrifter. Dette vil ske uanset om resultatet er positivt, negativt eller inkonklusivt. Hvis resultaterne ikke kan blive offentliggjort i planlagte tidsskrifter, vil de blive publiceret på internet- enten på [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov) eller [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu).



# The CODEX-P Trial

## [COPD EXacerbation and Pulmonary hypertension Trial]

### 10. Videnskabetisk redegørelse:

Studiet udføres efter Helsinki-deklarationen og gennemføres efter reglerne i Sundhedsloven, Persondataforordningen samt Databeskyttelsesloven. Studiet anmeldes til Datatilsynet. Hvervning og inklusion vil foregå som tidligere beskrevet (afsnit 3.3.1). Deltagelse forudsætter en underskrevet samtykkeerklæring. Patienterne kan til enhver tid trække sit deltagelsessamtykke tilbage og udtræde af forskningsprojektet, uden at dette påvirker deres ret til nuværende eller fremtidig behandling. Patienten har endvidere ret at medbringe en bisidder til informations-samtalen og har krav på betænkningstid inden evt. samtykkeerklæring underskrives.

Forsøget har som vigtigt formål at undersøge, hvorvidt målrettet behandling imod pulmonal hypertension hos patienter med AEKOL kan nedbringe indlæggelseslængden og dødelighed hos en gruppe patienter med svær lungesygdom- et område som indtil videre er blevet sparsomt belyst, og hvor behovet for evidensbaserede retningslinjer for håndtering og behandling er stort.

Potentielle ulemper og bivirkninger er beskrevet i særskilt afsnit (5). Her fremgår det bl.a., at sandsynligheden for alvorlige bivirkninger til såvel behandling som undersøgelser er sjældne. Den behandlende læge har desuden altid mulighed for at afbryde behandling hvis den vurderes kontraindiceret.

Forsøgsmetode og statistiske analyser er nøje overvejet mht. at kunne viderebringe og applicere relevante og sikre forskningsresultater til kliniske praksis.

Med baggrund af ovenstående overvejelser mener vi, at forsøget er videnskabetisk forsvarligt og kan gennemføres uden at udsatte forsøgsparticipanten for uforsvarlige risici.

### 11. Udelukkelse fra og afbrydelse af forsøg:

Der vil foretages regelmæssig monitorering og kvalitetskontrol af undersøgelsen. Hvis lægen, der er ansvarlig for undersøgelsen, skønner det nødvendigt, kan den pågældende undervejs i behandlingen tage forsøgspersonen ud af undersøgelsen. Lægen kan også på hvilket som helst tidspunkt afslutte undersøgelsen, hvis der foreligger en medicinsk begrundelse (f.eks. udvikling af allergi overfor medicin), en sikkerhedsrisiko eller et krav fra myndighederne. Forsøgspersonen kan også når som helst, som nævnt i ovenstående afsnit, tilbagetrække sit informerede samtykke og træde ud af undersøgelsen.

### 12. Oplysning om erstatning- eller godtgørelsesordninger:

Patienter der deltager i disse studier og som mener at have lidt skade, kan søge erstatning via patienterstatningen (<http://patienterstatningen.dk/>). Jvf. gældende dansk lov.

# The CODEX-P Trial

## [COPD Exacerbation and Pulmonary hypertension Trial]

### 13. Referencer:

1. Lokke A, Fabricius PG, Vestbo J, Marott JL, Lange P. [Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Copenhagen. Results from The Copenhagen City Heart Study]. *Ugeskr Laeger*. 2007;169(46):3956-60.
2. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017.(01Jan2017, 2017).
3. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015;147(4):999-1007.
4. Slenter RH, Sprooten RT, Kotz D, Wesseling G, Wouters EF, Rohde GG. Predictors of 1-year mortality at hospital admission for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2013;85(1):15-26.
5. Minai OA, Chaouat A, Adnot S. Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*. 2010;137(6 Suppl):39S-51S.
6. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D109-16.
7. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.